

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit Juli 2016 steht mit Daclizumab (früher Daclizumab High-Yield Process [HYP], Handelsname Zinbryta®) ein Medikament zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung, das in einer Dosierung von 150 mg einmal monatlich unter die Haut gespritzt wird („subkutan“).

Zinbryta® wurde in zwei großen klinischen Studien an MS-Patienten mit rein schubförmiger Verlaufsform getestet. Dabei hat sich das Medikament im Vergleich zu einer Scheinbehandlung (Placebo) und einer Behandlung mit Interferon-beta 1a intramuskulär (Avonex®) als wirksam erwiesen, da die Häufigkeit von Krankheitsschüben verringert werden konnte und sich zusätzlich Hinweise auf eine Reduktion des Fortschreitens der Behinderung ergaben.

In der Europäischen Union ist Zinbryta® – sofern keine vorbestehenden Lebererkrankungen oder Leberfunktionsstörungen oder keine anderen Autoimmunerkrankungen oder chronische Infektionskrankheiten vorliegen und keine möglicherweise leberschädigende Begleittherapie erfolgt – aktuell in den folgenden Fällen für die schubförmige MS bei erwachsenen Patienten zugelassen:

- ▶ Wenn eine Behandlung mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) keinen Erfolg zeigt und
- ▶ wenn eine Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Medikamenten nicht möglich ist.

Wir möchten Sie hiermit über die bisherigen Erkenntnisse mit Blick auf die Wirksamkeit des Medikaments, aber auch auf mögliche Nebenwirkungen informieren.

In der zugelassenen Dosis von 150 mg subkutan einmal pro Monat reduzierte Zinbryta® die durchschnittliche jährliche Schubrate, wie zwei klinische Studien gezeigt haben, in denen etwa 1.300 MS-Patienten für zwei bis drei Jahre Zinbryta® erhielten und mit 1.100 Placebo- bzw. Interferon-beta-(intramuskulär) behandelten Patienten verglichen wurden. Patienten, die mit Zinbryta® behandelt wurden, hatten eine bis über 50 % niedrigere jährliche Schubrate. In der Studie SELECT hatten die Patienten, die Placebo erhielten, im Schnitt 0,46 Schübe pro Jahr, die Patienten, die Zinbryta® erhielten, dagegen 0,21. In der Studie DECIDE hatten Patienten unter Behandlung mit Interferon-beta 1a intramuskulär (Avonex®) im Schnitt 0,39 Schübe pro Jahr, Patienten unter Zinbryta® dagegen 0,22. Auch die Krankheitsaktivität im Kernspintomogramm des Kopfes (MRT) war gegenüber Avonex® bis zu 75 % reduziert. In Bezug auf das Fortschreiten der Behinderung zeigte Zinbryta® im Verlauf einen weniger starken, aber dennoch positiven Effekt: Unter Placebo erlitten 13 % der Patienten eine Zunahme des neurologischen Defizits, unter Zinbryta 6 %. Die Beobachtungszeit dieser („SELECT“-)Studie war mit einem Jahr kurz und die Zahl betroffener Patienten gering, daher kann daraus bisher nicht auf einen Langzeiteffekt geschlossen werden. In der zweiten, größeren („DECIDE“-)Studie erlitten 18 % der Patienten unter Avonex® eine nach sechs Monaten bestätigte Zunahme des neurologischen Defizits, unter Zinbryta® 13 %; statistisch bestand kein sicherer Unterschied der beiden Medikamente.

Zinbryta® ist eine Substanz, die bewirkt, dass das Wachstum aktivierter weißer Blutkörperchen – auch derjenigen Zellen, die mutmaßlich eine Schlüsselrolle bei der Zerstörung der Myelinscheiden und der Entstehung typischer MS-Entzündungsherde haben – gehemmt wird. Ein wichtiger Wachstumsfaktor wird Zellen zur Verfügung gestellt, denen in der Hemmung der Erkrankungsaktivität eine wichtige Rolle zukommt und deren Anzahl durch die Behandlung zunimmt.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Zinbryta® zählen abnorme Leberwerte, Infektionen und Hautreaktionen. Im Verlauf der Studien sind zudem u. a. Lymphknotenschwellungen, Depressionen und entzündliche Darmerkrankungen aufgetreten. Ihr behandelnder Arzt ist angehalten, diese möglichen Nebenwirkungen von Zinbryta® im Auge zu behalten. Bei jeglicher Veränderung des Allgemeinbefindens, insbesondere bei Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Verfärbung des Urins (braun) oder der Haut bzw. des Augenweißes (gelb) oder Hauterscheinungen wie Ausschlag, Ekzem oder umschriebenen Schwellungen, bei andauernder depressiver Verstimmung, Gedanken an einen möglichen Selbstmord, und natürlich auch neuen neurologischen Beschwerden wenden Sie sich bitte **umgehend** an Ihren behandelnden Arzt oder ein MS-Zentrum in Ihrer Nähe. Die Behandlung mit Zinbryta® ist eine neue Behandlungsmethode, für die es bei MS-Patienten noch keine Langzeiterfahrungen aus dem klinischen Alltag gibt. Es ist daher nicht auszuschließen, dass noch andere, potentiell sehr seltene und schwerwiegende Nebenwirkungen bei der breiten Verwendung von Zinbryta® auftreten.

Es ist auch nicht ausgeschlossen, dass unter Zinbryta® Schübe auftreten. Falls Sie einen Schub haben, sollten Sie sich ebenfalls bei Ihrem behandelnden Arzt oder im nächstgelegenen MS-Zentrum vorstellen, um die notwendige Schubtherapie zu erhalten. Zinbryta® hat keinen Einfluss auf die Schubtherapie und kann fortgesetzt werden, falls es als Therapie weiterhin infrage kommt.

Auf drei spezifische Nebenwirkungen von Zinbryta® möchten wir gesondert hinweisen:

- ▶ Eine vorübergehende Erhöhung der Leberwerte ist unter Therapie mit Zinbryta® möglich und trat in den Zulassungsstudien bei bis zu 6 % der Patienten auf. Schwerwiegende Leberfunktionsstörungen wie Leberentzündung und Gelbsucht wurden bei 1,7 % der Patienten beobachtet. In den klinischen Studien kam es in einem Fall zu einem tödlichen Leberversagen, wobei kein engmaschiges Leberwertmonitoring erfolgte. Seit der Markteinführung ist eine Patientin an einer schweren Lebererkrankung verstorben, wobei aktuell (Stand Anfang Juli 2017) noch nicht geklärt ist, ob diese Erkrankung mit der Zinbryta®-Behandlung in Zusammenhang steht. Bei Patienten, die Zinbryta® zusammen mit anderen leberschädigenden Arzneimitteln einnahmen, traten Fälle von Leberproblemen auf, wobei die Rolle dieser Arzneimittel unklar ist. Deshalb wird bei gleichzeitiger Anwendung von Zinbryta® und anderen Medikamenten, die ein leberschädigendes Potential haben, zur Vorsicht geraten. Selten können

die weißen Blutkörperchen deutlich abnehmen. In den Zulassungsstudien wurde ein Abfall der weißen Blutkörperchen bei 4 % der Patienten beobachtet und ein deutlicher Abfall der Immunzellen (Lymphozyten) bei 1 %. Deshalb werden zu Behandlungsbeginn und später mindestens monatlich Untersuchungen der Leberwerte im Blut und auch häufiger, wenn Ihr Arzt dies für notwendig erachtet, sowie alle drei Monate Untersuchungen des Blutbilds bei Ihnen durchgeführt.

▶ Infektionen, insbesondere des Nasen-Rachen-Raums, der oberen Luftwege und des Harntrakts kamen in den Zulassungsstudien häufiger vor als bei Patienten, die mit der Scheinsubstanz (Placebo) oder Interferon-beta 1a intramuskulär (Avonex®) behandelt wurden. Sie waren überwiegend leichten bis mittleren Schweregrads und machten eine Unterbrechung der Therapie nicht erforderlich. Schwere Infektionen, z. B. durch Harnwegsinfekte, Lungenerkrankungen oder Viruserkrankungen betrafen 4 % der Patienten unter Therapie mit Zinbryta®. Im Einzelfall kann es sinnvoll sein, Infektionen tendenziell früher als sonst üblich zu behandeln (z. B. mit einem Antibiotikum).

▶ Hautreaktionen kamen in den Zulassungsstudien unter Zinbryta® bei bis zu 37 % der Patienten vor. Hierbei handelte es sich mehrheitlich um Hautausschläge und entzündliche Hautreaktionen (Ekzeme, z. B. mit Rötung, Juckreiz), die entfernt von den Injektionsstellen auftraten. Die Hauterscheinungen führten bei etwa einem von 20 behandelten Patienten zum Therapieabbruch. Bei insgesamt über 1.300 behandelten Patienten kam es in einem Fall zu einem schweren Hautausschlag, der aufgrund einer lokalen Eiteransammlung (Abszessbildung) tödlich verlief. Sie sollten den behandelnden Arzt deshalb besonders über bestehende Hauterkrankungen informieren; dies gilt umso mehr, wenn Sie früher einmal schwere Hautreaktionen als Folge einer Medikamenteneinnahme hatten.

Wenn Sie eine Therapie mit Zinbryta® beginnen, dann sind folgende Punkte sehr wichtig:

▶ Zinbryta® darf nur nach Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen MS-Medikamenten und nach Ausschluß von Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen, zusätzlichen Autoimmunerkrankungen oder chronischen Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand hängt vom zuvor eingenommenen Medikament ab; zusätzlich ist es möglich, dass bestimmte Nebenwirkungen bzw. Veränderungen der Laborwerte abklingen müssen, bevor die Behandlung mit Zinbryta® begonnen werden kann. Ihr behandelnder Arzt wird mit Ihnen die erforderliche Beobachtungszeit besprechen und Kontrolluntersuchungen planen.

▶ Vor der Behandlung mit Zinbryta® muss eine Blutuntersuchung erfolgen, um bestimmte Vorerkrankungen, insbesondere Leberfunktionsstörungen und andere gleichzeitige Autoimmunerkrankungen auszuschließen.

▶ Während der Behandlung werden Sie mittels Blutuntersuchungen mindestens einmal monatlich überwacht, gegebenenfalls auch häufiger, falls Ihr Arzt dies für angebracht hält.

▶ Wenn Sie während der Zinbryta®-Behandlung unter folgenden Symptomen einer möglichen Leberschädigung leiden, sollten Sie unverzüglich Ihren behandelnden Arzt aufsuchen: bei unerklärlicher Übelkeit und / oder Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gelbfärbung der Haut und / oder Augen, dunklem Urin.

▶ Wir empfehlen, dass Sie alle drei Monate von Ihren behandelnden Ärzten (Neurologen) untersucht werden. Auch empfehlen wir, dass Ihr behandelnder Neurologe mindestens jährlich ein MRT des Schädels anfertigen lässt. Außerdem sollte in der Regel dann ein aktuelles MRT erfolgen, wenn neue neurologische Symptome auftreten.

▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender neurologischer, psychischer oder allgemeiner Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnden Ärzte (Neurologen).

▶ Bis zur Klärung, ob neue Symptome möglicherweise eine Nebenwirkung von Zinbryta® darstellen, sollten Sie keine weitere Injektion vornehmen – halten Sie auch hierzu umgehend Rücksprache mit Ihren behandelnden Ärzten.

▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihren behandelnden Ärzten ein. Insbesondere Chemotherapien oder Immunsuppressiva dürfen unter Zinbryta®-Therapie nicht angewendet werden. Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie andere Arzneimittel, Vitaminpräparate und pflanzliche Präparate einnehmen / anwenden, kürzlich eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, diese einzunehmen / anzuwenden. Ihr Arzt wird prüfen, ob die von Ihnen eingenommenen Arzneimittel Nebenwirkungen auf die Leber haben und ob Sie diese Arzneimittel weiter einnehmen dürfen, während Sie mit Zinbryta® behandelt werden.

▶ Zinbryta® darf nicht während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen werden. Es sind zwar bislang keine entwicklungs-schädigenden Wirkungen von Zinbryta® bekannt, dennoch können mögliche Effekte nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Daher ist während der Einnahme von Zinbryta® und bis vier Monate nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) durchzuführen.

▶ Der Erfolg einer Impfung kann – obgleich bisherige Erkenntnisse dies nicht nahelegen – unter Zinbryta® eventuell beeinträchtigt sein. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

▶ Wenn kein ausreichendes Ansprechen auf die Therapie mit Zinbryta® erreicht wurde, ist in Abstimmung mit Ihrem Arzt, ein Absetzen der Behandlung zu erwägen.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik- / Praxisstempel)

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:



Einverständniserklärung zur Behandlung mit Zinbryta®

Ich habe die Packungsbeilage von Zinbryta® und die Angaben auf dem Patientenpass gelesen, den ich von meiner behandelnden Ärztin / meinem behandelnden Arzt erhalten habe.

Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau / Herrn Dr.

Name des behandelnden Arztes

beantwortet.

Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Zinbryta® ausdrücklich zu. Ich sage zu, an der Überwachung der Therapie durch die in diesem Aufklärungsbogen aufgeführten Maßnahmen mitzuwirken, insbesondere die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt über neue Beschwerden zu informieren.

Unterschrift Patientin/Patient

Anmerkungen des Arztes zur Aufklärung:

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin/aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

1. Leiden Sie an einer chronischen Infektion (z. B. Hepatitis, Tuberkulose, HIV)?
 ja, nämlich nein
2. Leiden Sie an einer Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion, erbliche Immunkrankheit)?
 ja, nämlich nein
3. Nehmen Sie Medikamente ein, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva, Chemotherapeutika)?
 ja, nämlich nein
4. Leiden Sie an einer Krebserkrankung?
 ja, nämlich nein
5. Leiden Sie an einer chronischen Leber- oder Darmerkrankung?
 ja, nämlich nein

6. Hatten Sie in der Vergangenheit Leberprobleme?
 ja, nämlich nein
7. Leiden Sie an einer chronischen Hauterkrankung?
 ja, nämlich nein
8. Hatten Sie schon einmal eine heftige Hautreaktion auf ein Medikament?
 ja, nämlich nein
9. Leiden Sie an einer psychischen Erkrankung, oder haben Sie in der Vergangenheit eine solche Erkrankung durchgemacht?
 ja, nämlich nein
10. Bei Frauen im gebärfähigen Alter:
Ist eine Schwangerschaft ausgeschlossen? ja nein

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

